

Kinderwunsch und MS

Gekürzte Version. Abbildungen wurden aus der Präsentation entfernt.

H. Hayward-Könnecke, Klinik für Neurologie, USZ

Multiple Sklerose

- MS: Erstdiagnosestellung zwischen 25. – 35 LJ , Geschlechterverhältnis w:m = 2.3-3.5 : 1
- MS ist eine Erkrankung junger Frauen, mit fraglich steigender Prävalenz bei Frauen (mögliche Ursachen hierfür: erhöhte Lebenserwartung, Übergewicht, Rauchen) (Bentzen et al. 2010)
- MS ist keine klassische Erbkrankheit
 - 2% der Kinder mit einem betroffenen Elternteil erkranken selber an einer MS (Compston, Coles, 2008)
 - Insofern beide Eltern oder der eineiige Zwilling betroffen: erhöht sich das Risiko auf 30%

MS und Kontrazeption

- Keine Einwände gegen hormonelle Verhütung
- Keine Interaktion mit MS Medikamenten
- Anwendung der Pille:
 - Keine negativen Effekte auf den Verlauf der MS
 - Fraglich etwas geringere Inzidenz von MS unter Frauen, die eine orale Kontrazeption anwenden (Hernan et al., Neurology 2000, Villard-Mackintosh et al.1993, Alonso et al.2005)

MS Therapien und Kinderwunsch I

Tabelle:

Übersicht über immunmodulatorische Therapien während Schwangerschaft und Stillzeit, ihre FDA-Klassifikation sowie Empfehlungen zum Einsatz während Schwangerschaft und Stillzeit

	FDA-Kategorie*	Spontanabort/humane Daten	Fehlbildungen	Auswaschphase vor Schwangerschaft	Schwangerschaft (SWS)	Stillzeit	Geplante Vaterschaft	Zitation
Glatirameracetat (Copaxone®, Glatiramer-Mepha®, Glatiramyl®)	B	nein	nein	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS, in Einzelfällen Weiterführung der Therapie	Übergang in Muttermilch unwahrscheinlich, Stillen sollte kritisch abgewägt werden	kein Absetzen	(14–16)
Interferone (z.B. Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®)	C	nein	nein	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS, in Einzelfällen Weiterführung der Therapie	Übergang in Muttermilch unwahrscheinlich, keine ausreichenden Daten zum Stillen	kein Absetzen	(51–54)
Dimethylfumarat	C	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS	Übergang in Muttermilch wahrscheinlich, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(55)
Natalizumab (Tysabri®)	C	Datenlage unzureichend	nein	nicht notwendig	Fortführung der Therapie bis Bestätigung der SWS (nach kritischer Abwägung)	Übergang in Muttermilch, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(21, 24, 51)

MS Therapien und Kinderwunsch II

Alemtuzumab (Lemtrada®)	C	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	mind. 4 Monate	SWS-Test vor jeder Infusion, keine Gabe in der SWS	keine humanen Daten, im Tierversuch in Muttermilch nachweisbar, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	siehe Fachinformation
Fingolimod (Gilenya®)	C	Datenlage unzureichend	fraglich	2 Monate	Gabe kontraindiziert	Übergang in Muttermilch wahrscheinlich, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(30, 31)
Teriflunomid (Aubagio®)	X	Datenlage unzureichend	Datenlage in humaner Fallserie unzureichend, im Tierversuch vorkommend	Durchführung einer Elimination, Sistieren der Kontrazeption bei 2-maligen Nachweis eines Plasmaspiegels > 0,02 mg/l	Gabe kontraindiziert	Übergang in Muttermilch wahrscheinlich, keine humane Daten, Stillen nicht empfohlen	kein Absetzen	(29)
Mitoxantron (Mitoxantron Sandoz®, Novantron®)	D	Datenlage unzureichend	ja	6 Monate	SWS-Test vor jeder Infusion; bei SWS unter Therapie: embryotoxische Beratung	Übergang in Muttermilch, kein Stillen unter Therapie	Absetzen 6 Monate vor geplanter Vaterschaft	(56, 57)

* FDA-Kategorie: A: in kontrollierten Studien kein Risiko für Fetus nachgewiesen; B: keine Evidenz für ein humanes Risiko; C: Risiko nicht ausgeschlossen, D: Evidenz für Risiko, X: absolute Kontraindikation (s. www.fda.gov)

MS Therapien und Kinderwunsch

- Antikörper sind grosse Moleküle, die die Plazenta im ersten Trimester nicht überqueren, daher sehr wahrscheinlich nicht teratogen
 - Allerdings mögliche Beeinflussung der Implantation (Einnistung), möglicherweise Risiko für Spontanaborte erhöht
- Depletierende Antikörper (Alemtuzumab, Rituximab, Ocrelizumab) bewirken längerfristige biologische Effekte, obwohl sie nicht mehr im Blut nachweisbar sind
 - Daher Feten nicht unbedingt durch Medikamenten-Toxizität, sondern durch sekundäre Effekte beeinflusst (transiente autoimmune Phänomene bei Neugeborenen bei Exposition mit Alemtuzumab, Infekte)

MS und Fertilität

- Fertilität bei MS-Patientinnen insgesamt nicht eingeschränkt (Ferrero et al. 2004, Hellwig, Correale 2013)
 - In westlichen Ländern: 10-20% aller Paare infertil (Gnoth et al 2005)
- Frauen mit MS sind häufiger kinderlos und unterziehen sich häufiger reproduktionsmedizinischen Behandlungen (unklar ob biologische Ursache? Psychosoziale Faktoren? Angst vor Vererbung/ Verlauf der Krankheit? Kombination?)
- Evtl. Einschränkungen durch sexuelle Funktionsstörungen (Männer und Frauen; Prävalenz bis 65%!) – häufig unerkannt/ nicht erfragt!
- Basis- und Eskalationstherapien scheinen keinen Einfluss auf Fertilität zu haben (Roux et al. 2015)

MS und Reproduktionsmedizin

- Reproduktionsmedizinische Massnahmen können Schübe auslösen (v.a. GnRH-Agonisten) (Laplaud 2006)
- V.a. erfolglose Stimulationsversuche erhöhen das Risiko für Schübe signifikant (bis zu 7-facher Anstieg Schubaktivität u. 9-facher Anstieg MRT Parameter) (Correale et al. 2012, Hellwig 2013)
- Keine grundsätzliches Abraten hinsichtlich reproduktionsmedizinischer Massnahmen, vorrangig Einsatz von GnRH-Antagonisten empfohlen
- intensive Aufklärung im Vorfeld
- Fortsetzung der Basistherapien während der Stimulation

MS und Schwangerschaft

- Schwangerschaften verlaufen ähnlich derer gesunder Frauen:
- keine vermehrten gynäkologischen Komplikationen, kein erhöhtes Risiko für ektopre Schwangerschaften oder Eklampsie
- Keine erhöhte Abortrate, Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit (Mueller et al. 2002, Alwan et al. 2013, Ramagopalan et al. 2010) oder niedrigeres Geburtsgewicht (van der Kop 2011)
- PRIMS Studie: Schubrate nimmt kontinuierlich ab (bis zu 80% im letzten Drittel)
- Neuere Daten aus prospektive Observationsstudie aus dem MSBAse Registry (893 Schwangerschaften bei 674 Frauen) (Hughes et al 2014) gibt noch geringere Schubrate in Schwangerschaft und postpartum an

Schub in der Schwangerschaft

- Bei schwerem Schub nach dem ersten Trimenon hochdosierte Kortisontherapie möglich (Miller et. Al. 2014)
 - Steroide schwach teratogen im 1. Trimenon (V.a. LKG Bildung, Park-Wyllie et al. 2000)
 - Bevorzugt Prednisolon (ca. 10% Plazentagängig), da Dexamethason zu 100% im fetalen Blut nachweisbar ist
 - CAVE: Bei mehrfach Behandlungen mit Cortison: intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit, Hypoglykämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen möglich (Schaefer et al. 2012)
- Alternative Option bei steroidresistenten Schüben: Plasmaaustausch (Ruffatti et al. 2007)

MS und Geburt

- Der postpartale Schubanstieg ist unabhängig vom Geburtsmodus (Miller et al. 2014)
 - Sectiones sind nicht mit einem Schubrisiko assoziiert
- Der Geburtsmodus ist rein abhängig von geburtshilflichen Aspekten, CAVE: Patientinnen mit Querschnittsmyelitis (Young 1994)
- Eine PDA korreliert NICHT mit einem postpartalen Schubanstieg oder Behinderung (Confavreux 1998, Pasto et al. 2012)
- Frauen mit MS werden nicht länger als gesunde Frauen im Krankenhaus behandelt (Lu et al. 2013)

Prädiktoren für postpartale Schübe und Langzeitverlauf

- Stärkster Faktor: jährliche Schubrate (ARR) zwei Jahre vor Konzeption
- DMT Therapie 2 Jahre vor Konzeption protektiv gegenüber pp Schub
- Schwangerschaften scheinen sich nicht negativ auf den Krankheitsverlauf (Progredienz und Behinderung) auszuwirken (Koch et al. 2009, D`Hooghe et al. 2010)
- Hinweise auf protektive Langzeit-Effekte:

Stillen und MS

- Ausschliessliches Stillen scheint sich positiv auf pp Schaubrate auszuwirken (Hellwig et al. 2016)
 - Auf zusätzliche Flaschennahrung sollte verzichtet werden
- Bei Schüben während des Stillen: Karenzzeit zw. Kortisongabe und Stillmahlzeit von 4h (Greenberger et al. 1993)
- Orale Substanzen, Natalizumab und Mitoxantron sind in der Milch nachweisbar, daher ist Stillen unter Therapie kontraindiziert
- Einsatz von Glatirameracetat unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung möglich

Zusammenfassung

- Aktuelle Therapien beeinflussen hormonelle Kontrazeption nicht.
- Kinderwunsch von Patientinnen muss in der Auswahl von Substanzen berücksichtigt werden.
- Die MS beeinflusst weder Fertilität, noch Schwangerschaft oder Geburt/ Geburtsmodus
- IVF erhöht das Risiko für Schübe (cave: GnRH Agonisten).
- Die MS führt zu keiner erhöhten Fehlbildungsrate oder einer gestörten kindlichen Entwicklung
- Während sich das Risiko für einen Schub kontinuierlich während der Schwangerschaft verringert, besteht postpartal ein leicht erhöhtes Schubrisiko, welches sich jedoch innerhalb von 6 Monaten auf das Niveau vor Schwangerschaft zurückbildet
- Bei Verzicht auf das Stillen: sofortiger Beginn mit immunmodulatorischer Therapie
- Informationen auch unter: www.ms-und-kinderwunsch.de